

424-470

AU 123

46502

5-02

JE 0002053

FEB 1965

許 庁

特 許 公 報

特許出願公告

昭40-2053

公告 昭 40. 2. 3

(全3頁)

DIV.

120

8.16.1

持続性顆粒および錠剤の製造法

特 願 昭 36-2744
出 願 日 昭 36.1.28
発 明 者 戸口 始
同 西宮市神垣町 27
野口 泰男
同 京面市真面 1452 の 10
堤浦 武彦
出 願 人 堺市中田出井町 1 の 5
武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町 2 の 27
代 表 者 三木 孝造
代 理 人 弁理士 松居 祥二

発明の詳細な説明

一般に内服薬品の作用を長時間にわたり持続せしめ、主薬の結晶、顆粒又は錠剤をセルローズ誘導体、脂肪酸、脂肪酸、脂肪酸高級アルコール、イソ、ワックス等でコーティングする方法が行なわれ、これらの方法では、生体内の消化液の pH やよりその溶出率がかなり変動するので正確な持続性を期待しがたく、又その粘着性のために大量生産である。一方不溶性の樹脂を用いる方法 [イギリス 808014 号 (1959)] も発表されているが、この場合消化管の蠕動運動でその骨格構造が破壊され薬品の溶出が速くなる恐れがある。又その骨格構造から消化によつて難い主薬には応用し難い欠点がある。

本発明者らは、これらの欠点を除去しようと種々試み、主成分として水溶性樹脂であるエチレンオキサイド高重合物を用いることによつて主薬の薬効を正確にえ、しかも前記欠点のない持続性顆粒および錠剤の成功した。すなわち、持続性顆粒および錠剤にエチレンオキサイド高重合物を主成分として用いればこれが水溶性で、体内の消化液によつて周囲から徐々にゲル化して溶出し内部の主薬を徐々に放出することおよびその主薬の放出率が体液の pH や酵素の pH や酵素の影響を受けないことの結果、正確な持続性の治療効果を発揮しうる。最後に全部溶解するので固形物を排泄するおそれがないこと、また体中で吸水して膨潤し弾性を有するようになるので消化管の蠕動運動によつて破壊される危険がないこと、公知の持続性製剤のごとく不溶性樹脂で形成された骨格構造から消化液によつて放出され難い主薬にも同様に適用できること、またその製造方法における操作において、エチレンオキサイド高重合物は粉末のまま圧縮成型することも

2053/65 Durable granules and tablets are made by mixing an ethylene oxide polymer with a main medicament, optionally adding a hydrophilic substance, lubricant, adhesive, disintegrator, diluent or colouring agent, and granulating, if necessary, while heating. The ethylene oxide polymer used as a main component in the process of the present invention of 100,000 to 5,000,000 molecular weight. It is a white powder softening at 65 to 70°C and shows 1500 to 11000 poise viscosity when melt at 150°C and its toxicity is as low as lactic acid. In accordance with the dissolving rate of ethylene oxide polymer or the duration of the therapeutic effects, the releasing rate of the main medicament can be increased or decreased by mixing a hydrophilic substance, such as Tween, Span, Leonil, Igepal, Vagale, Emulpha or Pluronic, surface active agents such as saccharide fatty acid esters, carboxymethylcellulose, hydroxy ethylcellulose or methylcellulose, carbowaxes, water soluble synthetic resins such as polyvinyl acetal resin, polyvinyl ether, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone or polyvinyl acrylic acid, sugar, lactose, refined sugar, dextrin, sodium chloride or sodium acetate with the main ethylene oxide polymer, granulating and tableting. In an example:-

Vitamin B ₁ mono-nitrate	10g
Ethylene oxide polymer (Polyox WSR 301)	170g
Talc	20g

The above powdered mixture is passed through a 32 mesh sieve to prepare granules. The granules are mixed uniformly and admitted into a hopper of a compressing machine to prepare tablets (diameter 8mm, weight 200mg). These tablets show the following releasing rate:-

Releasing rate of vitamin B ₁			
Artificial gastric juice	2 hours	25%	
Artificial intestinal juice	2 hours	42%	
	4 hours	63%	
	6 hours	75%	

28.1.61 (Non-Conf.) TAKEDA CHEM. IND.
3.2.65 (30C)

糖、デキストリン、乳糖等が、崩壊剤としてはたとえば澱粉、重曹、ベクテン、クエン酸カルシウム、デキストリン、磷酸三カルシウム、カルボキシメチルセルローズ等が、賦形剤としてはたとえば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、尿素、デキストリン、澱粉、カオリン、炭酸カルシウム等が含まれる。

前記材料、結合剤、崩壊剤、賦形剤の中には、同一物質で共通の作用を示すものがあり、またこれらのうち水溶性のものは本発明の方法における親水性物質としても作用するので、製粒および製錠するにあたっては、目的に応じて適宜選択使用すればよい。

また着色剤としては、医薬品に使用が許可されているもの

424-4 EXHIBIT 306